

关于药物流行病学, 虽也有称之为药理学流行病学的说法, 但它是研讨由于授予药物而引起的广泛问题, 因此称之为药物流行病学是适当的。

药物流行病学是研究因用药所引起的临

床上的问题, 所以如无医师的共同努力, 就不能发展, 可是在日本表示理解的医师还少, 今后谋求医学药学有关者的理解而进行活动是相当重要的。

〔《药学》, 26 (10): 1026, 1990〕

新生儿治疗药物监测的未来发展

George P. Giacoia (美国奥克拉荷马大学医学院儿科教研室)

李华康 石兴华译 张紫洞校

在过去十年中, 治疗药物监测(TDM)在新生儿人群中的应用已经显著地增加。新生儿TDM的适应范围在最近的几篇文章中已综述过。表1汇总了可准确测定的情况和精辟说明的药浓实例。

有四种常见因素可能影响新生儿TDM的未来发展: (a)经济因素, (b)环境因素, (c)有关病人的情况及(d)技术因素。这些因素经常交叉和相互影响。

表1 新生儿治疗药物监测的临床适用范围

生物利用度的评估
低治疗指数的药物
药动学和药效学上的个体差异
药物相互作用的鉴别
由于主要疾病或病理生理紊乱引起的不同药物毒性的区别诊断
由于发展的因素引起的动力学可变性
可能药物毒性的诊断
可能过量用药的诊断
肝损伤或肾清除功能差
保证质量目的而进行TDM的审查

经济因素

从经济的观点看, TDM重要的适用范围是从药浓常规应用以至剂量的个体化。在美国与诊断相关分类(DGRs)即依据诊断而不是依据服务种类和时间来补偿的, 这就

导致任何辅助性服务要进行费用及费用效益和费用效果的分析。

费用-效益分析和费用-效果分析常常混淆。费用-效益分析表示金钱总量的结果, 而费用-效果分析则将费用与有益的效果变量(如降低住院率、缩短疗程和提高存活率)联系起来。费用-效益和费用-效果分析最近已得到综合评价, 然而对成人研究所得的TDM费用-效果关系的结论表明, 这种研究并不适用于高费用的加强护理的托儿所人群。不加区别地使用TDM只能造成了不必要的浪费, 而不可能节约或获利。新生儿TDM的常规应用可以收到实际的效益, 例如缩短住院期、降低医源性疾病和/或不良反应、降低与药物相关的实验经费或降低发病率。前瞻性研究工作将要求致力于新生儿TDM的费用-效果关系。统计人力不足的小样本问题可以通过使用最新建立的新生儿临床研究网, 进行多中心研究而加以解决(美国马里兰州白赛斯达市国家儿童健康和人类发展研究所及牛津佛蒙特试验公司)。由于贫穷人家中出生体重很低的婴儿更多的存活下来, 从医学观点看TDM的有益作用需要同治疗费用或住院费用的增加这种负效果加以衡量。

健康救助系统的变化会影响新生儿的

TDM。由于新生儿病人数的下降，私立医院趋向于分散并开创小型水平Ⅲ级新生儿加强护理室(NICUS)，这就将使利耗比率由正变负。另外，这些小型Ⅲ级水平NICUS可以只依赖于药浓数据的报告而无正确的药动力学解释。除极少数例外，儿科药动学服务均设在大学设施中。可以相信，将来集中的药物监测服务可以为几个小型NICUS服务。这将需要有快速周转的时间、精密的药物分析和TDM咨询专家等服务。

环境因素

这些因素对新生儿TDM的未来发展起到综合作用。从医学法律角度考虑可以增加监测，而在高价技术财源的竞争下，可迫使政府控制使用不当经费并改变贫穷人中的新生儿医学实践从最佳至充分，最终降低药物浓度监测的利用。第三者付款人也企图通过限制TDM试验经费而控制费用支出。保护消费者利益者可以迫使药厂生产一些适当的新生儿药物制品(如咖啡因)来间接影响TDM。现在许多成人常用的商品药物有可能用于新生儿。不幸的是许多产品以固体制剂应用，必须将其改制成合适的剂型才能用于新生儿。例如，硝苯吡啶对新生儿高血压有效，但目前只有胶囊剂。对新药制剂还需对未标示的或不期望存在的成分的血浓水平加以监测。某些制剂的成分对于早产婴儿的毒性如苯乙醇、亚硫酸酯、丙二醇会提高我们的警惕性，注意到新产品含有对新生儿未知毒性成分可能造成的副作用。

当前由医院审定联合委员会强调的质量保证将对TDM产生有益的影响。药品检定箱的普及使许多药物的测定成为可能。如果正确地收集样品并精确地测定，但只报告测定数值而没有对其意义作出正确的解释，则会使TDM没有效果。质量保证的要求可以阻止这种做法，并促进更新的TDM服务发展起来。先进的儿科TDM计划应将质量保证作为其重要功能之一。

与病人相关的因素

低出生体重的婴儿的范围及组成比例将来可能发生变化。育龄妇女的数目正在下降，低出生体重婴儿数量的下降要求TDM也可能是有效避免早产治疗发展可出现的结果。低出生体重人口的总体下降趋势可能被早产婴儿提高的存活率所持平。

这些弱小婴儿(500~750g)的生理学特征还没有完全阐明。新生儿TDM研究通常包括这些婴儿的一个小样本。测得的药浓数据被从更多的较大的早产儿的样本中得到的数据所“冲淡”。因此这些资料中得出的疗效信息是不可靠的。

不考虑怀孕年龄、广泛的变动性又常是受损伤的药物清除途径及病儿不断变化的临床和病理特征，限制了新生儿TDM的有用性。

有关婴儿的年龄、药物相互作用及特殊病理生理变化或疾病状态对新生儿TDM的影响的资料只有少数散见于文献中。

关于新生儿窒息状态药物的生物处置的影响的有限的研究，表明了丁胺卡那霉素、苯巴比妥和茶碱的弱清除性。多巴胺对婴儿窒息的药理作用减弱亦有报道。

今后的工作应建立特效药物在特定疾病状态下的浓度—时间关系。进食对特效药物生物利用度的影响几乎毫无例外地尚远未阐明。

动物实验表明，怀孕期间的营养不良对药物代谢有明显的影 响。因此营养缺乏很可能会改变患有各种疾病新生儿的药物代谢。

TDM的基础在于假定血浆药物浓度与药物的药理作用之间有明确的关系。这种假设已经在严格控制条件的实验研究中得到证实。使新生儿的药动学—药效学之间的关系复杂化的因素很多，包括确定作用或建立一个明确的终点(如新生儿心脏病发作)的困难；总药量与游离药物浓度之间关系的不确定性；内源性物质(如地高辛样免疫活性物

质)的存在;怀孕期间特有而迅速变化的体内生理反应以及缺少有关影响新生儿疾病或药效学影响的知识。弱小早产儿的生理局限性使其不符合药动—药效关系。例如体重非常低的婴儿,速尿在肾小管的分泌明显减少,结果速尿的血浓度高而在肾小管受体部位低。速尿的排尿率应与钠、氯的排泄速率相联系,以建立一个药效作用曲线,避免潜在的毒性。

成人TDM所面临的一些基本问题也应在新生儿TDM讨论。最近的一篇综述强调了有关游离药物浓度监测有效性资料的缺少。由于某些化合物如抗癫痫药在新生儿体内的药物—血浆蛋白结合率下降,因此建立起治疗或毒性作用与游离药物浓度之间的显著相关性尤其重要。

服用外消旋药物以后,药物对映体之间药动学及药效学的区别是目前成年人研究的课题。有关新生儿对映体药物的动力学尚无数据。

技术因素

正是在这一领域将出现人们预测不到而又令人兴奋的发展。

当然,TDM应用于更多的药物和更广阔的临床环境的时代正在到来。更高的测定灵敏度及计算机技术更广泛的应用将会更加及时地得到结果和报告。无疑微量分析技术将日趋完善,更复杂的药物释放系统也将发展起来。

目前早产婴儿的透皮治疗和吸入途径给药还未受到重视。控释透皮给药物系统已成功地用于成人。早产婴儿的角质层发育极不完善,使得皮肤透过性良好而利于药物吸收。运用药动学模型可以估算达到足够的稳态血浓所需时间和剂量。茶碱凝胶盘已经在怀孕时间少于32周的早产儿中进行试验,得到满意的血浓水平。在出生后第一周内当

早产儿口服药物吸收不规则或无法预测甚至有禁忌时,透皮治疗可以发生效果。

吸入用药途径目前只限于复苏类药物(肾上腺素、纳络酮)的使用,或用于肺局部治疗(阿糖腺苷)。将来婴儿接受人工呼吸时它将成为有明显首过效应药物的一种重要的全身给药途径。输注技术和计算机技术的进步导致了加强药物释放能力的装置的发展。药物的释放基于明确的生物学或药动学参数的计算机化药物剂量系统的采用,从而使得的变化可以立刻引起药物释放的反应,这将革新新生儿的TDM。

结 论

重视应用新生儿TDM是改善病人护理又可广泛使用而不受费用限制的临床有效的监测策略。影响新生儿TDM发展的各种潜在因素不能准确地预测。

TDM研究者的确面临着药动学和药效学的挑战,为迄今还没有建立起一个能够应付药物在病儿体内处置发生突然的、意外的变化的令人满意的系统。这个问题对出生体重小于1,000g的婴儿尤其突出。

螺旋上升的健康护理费用,可能促使寻找限制费用的方法,以降低需加强监测药物的高花费。根据对人口整体利益而合理分配用药这一概念正在开始形成。俄勒冈州已经正式将这种观念付诸行动,其它各州继之而起。挽救发育极不成熟婴儿的生命则尚成为问题。政治争论如流产会大大影响新生儿用药问题,目前尚难预见。

排除经济的、环境的和政治的因素在外,新技术发展所带来的总体影响将抵消由于病人护理的改进和节约相当费用而带来的综合不利因素。

不幸的是运用复杂的先进技术常常超过医生在临床实践中应用这种知识的能力。